

Alogliptina/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 14 de març de 2019*

Substitueix la versió del 14 de juliol de 2016

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al juliol de 2016 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català
de la Salut

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Alogliptina/metformina (Vipdomet®)

Indicació avaluada

Tractament de la diabetis tipus 2 en adults en les situacions següents:

- Tractament addicional a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en pacients que no estan adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina sola, o en aquells que ja estan tractats amb alogliptina i metformina per separat.
- En combinació amb pioglitazona, com a tractament addicional a la dieta i l'exercici en pacients que no estan adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina i pioglitazona.
- En combinació amb insulina, com a tractament addicional a la dieta i l'exercici en pacients que no estan adequadament controlats amb insulina a dosis estables i metformina.

Document que s'esmena

☒ informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/alogliptina-metformina>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

17 de gener de 2019

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 11):

D'acord amb les dades disponibles, l'associació d'alogliptina/metformina a dosis fixes només aporta una modesta millora en la reducció de l'HbA1c i no suposa un avenç terapèutic en el tractament de la DM2.

Dictamen (pàgina 11):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Justificació dels canvis

Els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) presenten una eficàcia mitjana en la reducció de l'HbA1c. Tot i tenir en general un bon perfil de seguretat i un risc baix d'hipoglucèmies, s'han relacionat amb algunes reaccions adverses de tipus pancreàtic. A les pautes d'harmonització per al tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2 es consideren una alternativa a les sulfonilurees quan aquestes estan contraindicades, juntament amb altres grups farmacològics.¹

Alogliptina és un IDPP4 que està disponible en monoteràpia i en combinació a dosis fixes amb metformina i amb pioglitazona. Actualment es disposa de cinc IDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina i alogliptina. D'acord amb les pautes d'harmonització, sitagliptina és l'IDPP4 d'ús preferent pel seu perfil de seguretat i per la seva major experiència d'ús.^{1,2}

En l'avaluació inicial es va concloure que no havia demostrat avantatges rellevants quant a eficàcia i seguretat respecte a altres alternatives a partir d'assaigs realitzats amb l'administració dels dos fàrmacs per separat i d'estudis de bioequivalència amb la combinació.

L'estudi de seguretat cardiovascular específic d'alogliptina (EXAMINE) ja va ser valorat en l'avaluació inicial. En pacients amb diabetis tipus 2 i antecedents d'hospitalització per infart agut de miocardi o angina inestable en els 15-90 dies previs a l'aleatorització, alogliptina va demostrar la no inferioritat respecte a placebo en la variable principal d'esdeveniments cardiovasculars majors (infart de miocardi no mortal, ictus no mortal i mortalitat cardiovascular) amb una HR de 0,96 (límit superior de l'IC: 1,16). El 66% dels pacients inclosos en aquest estudi estaven tractats amb metformina.³

Una anàlisi post-hoc de l'estudi EXAMINE va mostrar que un 3,9% dels pacients del grup d'alogliptina van ser hospitalitzats per insuficiència cardíaca vs. un 3,3% dels pacients amb placebo (HR = 1,19 IC95%: 0,90 a 1,58; p = 0,22). Malgrat no assolir la significació estadística en el cas d'alogliptina, l'FDA va emetre una alerta sobre l'increment del risc d'insuficiència cardíaca amb saxagliptina i alogliptina.⁴

Com a nova evidència s'han identificat múltiples publicacions provinents de subanàlisis de l'estudi EXAMINE i alguns assaigs clínics aleatoritzats de control glucèmic realitzats en població asiàtica que no modifiquen les conclusions de l'avaluació inicial.

Com a conclusió, es considera que tots els IDPP4 presenten una eficàcia glucèmica similar i, comparativament, alogliptina en combinació amb metformina disposa de menys quantitat d'evidència, menys experiència d'ús i més incerteses de seguretat que sitagliptina combinada amb metformina. En aquest context, es conclou que no ha demostrat aportar un valor afegit davant de sitagliptina, l'IDPP4 d'elecció en el nostre entorn.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús d'alogliptina/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari**.

Per tant, quan es requereixi la prescripció d'un IDPP4 en combinació amb metformina, es recomana utilitzar preferentment la sitagliptina.

- **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**

Referències bibliogràfiques

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Àrea del Medicament. Argumentari de l'Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/proveidors-del-medicament/catsalut-entitats-proveidores/index-qualitat-prescripcio-farmaceutica-IQF/>
3. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
4. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2016. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>

Alogliptina/metformina

Indicació avaluada: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults ≥ 18 anys, com a tractament addicional a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en pacients que no estan adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina sola, o aquells que ja estan sent tractats amb la combinació d'alogliptina i metformina; en combinació amb pioglitazona en pacients no adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina i pioglitazona; en combinació amb insulina quan la insulina a dosi estable i la metformina sola no proporcionen un control glucèmic adequat.

Comparadors: sulfonilurees, repaglinida, pioglitazona i gliptines en teràpia doble amb metformina; pioglitazona, gliptines i anàlegs del GLP-1 en teràpia triple amb metformina i sulfonilurees; insulina.

Punts clau

- Alogliptina/metformina (ALO/MET) és una combinació a dosis fixes d'un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) i metformina, que s'administra dues vegades al dia per millorar el control glucèmic en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2).
- Ambdós fàrmacs estan comercialitzats en forma de monocomponent. **Alogliptina** ha estat avaluada recentment pel programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), concloent que no suposa un avantatge terapèutic en la indicació aprovada comparada amb les alternatives ja existents amb major experiència d'ús.
- Alogliptina combinada amb altres hipoglucèmians presenta un efecte addicional en la reducció de l'HbA1c (variable subrogada) modest (0,5% - 0,6%) i no disposa de dades de reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2.
- No existeix nova evidència científica que aportí informació addicional sobre l'eficàcia ja coneguda d'alogliptina o de metformina. Les dades d'eficàcia i seguretat provenen dels assajos realitzats amb alogliptina i metformina en comprimits separats (ALO + MET) i només es disposa d'estudis que demostrin la bioequivalència de la combinació a dosis fixes.
- L'evidència és poc concloent quan es compara la combinació ALO + MET amb la combinació de referència (MET + glipizida), no havent-se demostrat clarament una eficàcia similar a aquesta combinació.
- L'associació ALO + MET presenta un perfil de seguretat similar al dels seus components separatament. ALO ha mostrat que no augmenta els esdeveniments cardiovasculars majors i el seu perfil de seguretat és l'esperat per un IDPP4, incloent la pancreatitis. Preocupen, però, els casos d'hepatotoxicitat notificats en el període postcomercialització d'ALO i es recomana realitzar proves de funció hepàtica a l'inici i durant el tractament.
- La combinació no s'ha d'usar en pacients amb insuficiència renal moderada-greu degut a metformina i tampoc en pacients amb insuficiència hepàtica.

Paraules clau: gliptines, inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4); diabetis mellitus tipus 2; doble teràpia; triple teràpia.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN ALOGLIPTINA/ METFORMINA

N.07/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Vipdomet®, comprimits 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1.000 mg envernissats amb pel·lícula (56 i 112 comprimits); Takeda Pharma AS; Menarini

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Mannitol (E-421)

CODI ATC

A10BD13

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Gener 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Desembre 2015

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut



Lloc en la terapèutica

La diabetis mellitus (DM) tipus 2 és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris. En el tractament farmacològic de la DM2, les recomanacions de les guies de pràctica clínica situen metformina (MET) com la primera opció terapèutica en aquells pacients en qui les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un bon control glucèmic¹⁻⁴. En cas d'intolerància o contraindicació a MET, es pot considerar una sulfonilurea (SU) com a tractament d'inici¹.

Si la monoteràpia resulta ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de MET més SU. Com a alternatives a MET o SU (quan existeixi intolerància o contraindicació) i en funció de les comorbiditats i/o les característiques individuals del pacient, les glitazones (pioglitazona), les glinides o els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) es poden utilitzar en teràpia doble¹⁻⁴.

En els casos en els quals la teràpia doble tampoc no aconsegueixi un control adequat, es recomana l'addició d'un altre agent antidiabètic, preferentment insulina, excepte en situacions en les quals hi hagi algun inconvenient per a la insulinització segons les característiques del pacient i el seu ús pugui ser inadequat. Com a alternativa es pot considerar l'addició d'un tercer antidiabètic oral¹⁻⁴.

Els IDPP4 assoleixen disminucions en l'HbA1c modestes d'entre el 0,5% - 1,0%, tenen un efecte neutre sobre el pes i no augmenten el risc d'hipoglucèmies; tanmateix, tenen un risc incrementat de reaccions adverses com la hipersensibilitat i la pancreatitis. En estudis de seguretat cardiovascular sitagliptina, saxagliptina i alogliptina (ALO) no augmenten els esdeveniments cardiovasculars majors, però saxagliptina va mostrar un augment de l'hospitalització per insuficiència cardíaca. En cap cas, no

han demostrat millorar la incidència de complicacions micro i macrovasculars. El seu cost en relació amb altres hipoglucemians és molt elevat. Per tot això, els IDPP4 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM2, i en combinació haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients en què els fàrmacs de primera línia (com per exemple les sulfonilurees) estiguin contraindicats per risc d'hipoglucèmies. La sitagliptina és l'IDPP4 amb major experiència d'ús i perfil de seguretat¹.

L'associació avaluada conté ALO i MET com a principis actius associats a dosis fixes. **Alogliptina**, que és el cinquè IDPP4 disponible, ha rebut recentment la qualificació de "no suposa un avenç terapèutic" per al tractament de la DM2 després de la seva avaluació pel PHF-APC. MET és un fàrmac de primera línia amb àmplia experiència d'ús.

Es desconeixen els beneficis reals de l'associació ALO/MET sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular. La combinació ALO + MET ha mostrat efectes modestos d'eficàcia valorada com la reducció de l'HbA1c des dels valors basals (variable subrogada), tant en doble com en triple teràpia amb altres hipoglucemians i no ha mostrat clarament ser similar a la combinació de referència (MET + sulfonilurea). El perfil de seguretat d'ALO + MET és l'esperat per a cada component per separat. Encara que no existeixen estudis d'adherència que ho corroborin, la combinació a dosis fixes podria oferir l'avantatge d'afavorir el compliment en els pacients que ja estan sent tractats amb la combinació d'ALO i MET a dosis estables.

D'acord amb les dades disponibles, l'associació d'alogliptina/metformina a dosis fixes només aporta una modesta millora en la reducció de l'HbA1c i no suposa un avenç terapèutic en el tractament de la DM2.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

L'associació ALO/MET està indicada en el tractament d'adults ≥ 18 anys com a adjuvant a la dieta i l'exercici físic per millorar el control glucèmic en les situacions següents:

- Pacients que no estan adequadament controlats amb la seva dosi màxima tolerada de MET sola, o aquells que ja s'estan tractant amb la combinació d'ALO i MET.

- En combinació amb pioglitazona (teràpia combinada triple) en pacients no adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de MET i pioglitazona.
- En combinació amb insulina (teràpia combinada triple) en pacients en què la insulina a dosi estable i MET sola no proporcionen un control glucèmic adequat.

Mecanisme d'acció⁵

ALO és un inhibidor potent de la 4-dipeptidil peptidasa (IDPP4) que provoca un augment dels nivells d'hormones incretines, entre elles el pèptid similar al glucagó (GLP-1) i el pèptid insulíntròpic dependent de glucosa (GIP), que estimula la secreció d'insulina i redueix la de glucagó, de forma glucosa dependent.

MET és una biguanida que disminueix la producció hepàtica de glucosa, augmenta la sensibilitat a la insulina en teixits perifèrics i retarda l'absorció intestinal de glucosa.

Dades farmacocinètiques⁵

S'ha demostrat que la combinació ALO/MET és bioequivalent a ALO i MET com a comprimits individuals administrats de manera simultània.

L'administració concomitant amb aliments no va donar lloc a una variació en l'exposició total (AUC) de cap dels components, però atès que l'administració de MET està recomanada amb els àpats per evitar les reaccions adverses gastrointestinals, la combinació ALO/MET s'ha d'administrar amb aliments.

ALO no es metabolitza de forma extensa i aproximadament el 60% - 70% de la dosi s'excreta inalterada en orina. S'han identificat dos metabòlits menors: un actiu (M1 < 1%), i un altre inactiu, M2 (< 6%). El metabolisme es realitza principalment a través del citocrom CYP3A4. No s'han detectat efectes rellevants d'ALO sobre els principals citocroms hepàtics ni dels transportadors renals. La semivida d'eliminació és de 21 hores. La unió a proteïnes plasmàtiques de MET és insignificant. S'excreta inalterada en orina, i la seva semivida d'eliminació és d'aproximadament 6,5 hores.

Posologia i forma de administració⁵

La dosi recomanada d'ALO/MET és un comprimit de 12,5 mg/850 mg o 12,5 mg/1.000 mg dos cops al dia, depenent de la dosi de MET que estigui prenent el pacient. S'ha d'administrar amb els àpats per tal de millorar la tolerància gastrointestinal de MET.

No s'ha d'excedir la dosi màxima recomanada de 25 mg d'ALO.

Quan ALO/MET s'associa a insulina cal considerar una dosi menor d'aquesta per reduir el risc d'hipoglucèmia. Cal considerar reduir la dosi de pioglitazona o MET si apareix hipoglucèmia en el tractament combinat triple.

En pacients amb una insuficiència renal lleu o edat avançada no és necessari ajustar la dosi d' ALO/MET. No es recomana l'ús d'ALO/MET en pacients amb insuficiència renal moderada - greu o amb malaltia renal terminal que requereix diàlisi (aclarament de creatinina < 60 ml/min).

Evidència disponible

No s'han realitzat estudis d'eficàcia amb la combinació a dosis fixes d'ALO/MET. Per aquest motiu, l'informe de l'Agència Europea del Medicament (EMA) ha incorporat estudis que demostrin la bioequivalència de la combinació a dosis fixes amb els comprimits administrats separatament⁶.

D'aquesta manera, les dades d'eficàcia i seguretat per a la combinació procedeixen de 5 assajos clínics de fase III, aleatoritzats, amb cegament doble, controlats amb placebo (3 estudis) o amb comparador actiu (2 estudis), en els quals ALO i MET (sols o amb altres hipoglucèmians) es van administrar de forma simultània però en comprimits separats. Veure taula 1.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos en l'informe d'avaluació

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control
Tractament combinat doble					
008⁷	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	527 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + MET	PBO + MET
305⁸	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	2638 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	104 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + MET	GLIP (5-20 mg) + MET
Tractament associat a PIO +/- Metformina					
009⁸	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	493 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO ± MET o SU	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + PIO ± MET o SU	PBO + PIO ± MET o SU
322OPI-004⁹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	803 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO i MET	52 setmanes	ALO 25 mg + MET+ PIO 30 mg	MET + PIO 45 mg

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos en l'informe d'avaluació (Continuació)

Tractament combinat amb insulina					
011 ¹⁰	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	389 pacients en tractament amb INS ± MET	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + INS ± MET	PBO + INS ± MET

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ALO:** alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **GLIM:** glimepirida; **GLIP:** glipizida; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

*marge de no inferioritat preespecificat: 0,3%.

La variable principal d'eficàcia dels estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte als nivells basals a les 26, 52 o 104 setmanes depenent de l'estudi. Com a variables secundàries d'eficàcia es van incloure, entre altres, la modificació en el pes corporal,

diferents paràmetres de la glucosa plasmàtica (glucèmia en dejú, glucèmia postprandial), la taxa de resposta (% pacients amb HbA1c ≤ 7,0%), la incidència d'hiperglucèmia i la necessitat de rescat per hiperglucèmia⁶.

Dades d'eficàcia

Eficàcia de la combinació davant de comparador actiu

Els 2 estudis de fase III amb comparador actiu van incloure un total de 3.441 pacients, majoritàriament de raça blanca (59,9% a 64,2%), amb una edat mitjana entre 54 a 56 anys. L'índex de massa corporal (IMC) mitjà es trobava entre 31 - 33 kg/m². La durada mitjana de la DM2 era de 5,51 anys en l'estudi 305 i 7,16 en l'estudi 322-OPI-04.

Teràpia doble

En l'estudi 305⁸, de no inferioritat i de 2 anys de durada, es va comparar ALO (12,5 mg i 25 mg) enfront glipizida (dosi mitjana de 5,2 mg/dia) en pacients inadequadament controlats amb MET (dosi optimitzada ≥ 1.500 mg/dia o dosi màxima tolerada). El marge de no inferioritat establert va ser de 0,3% per a la variable primària d'eficàcia (reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c en la setmana 52 i 104). Es van incloure pacients inadequadament controlats amb MET que presentaven una HbA1c basal mitjana de 7,60%, un IMC de 31,22 kg/m², una edat mitjana de 55,4 anys (82,1 % < 65 anys) i una durada de la malaltia de 5,51 anys de mitjana.

A la setmana 52 (dades intermèdies), ALO 25 mg + MET va demostrar no-inferioritat estadística enfront glipizida + MET. A la setmana 104 es va demostrar la no inferioritat i la superioritat d'ALO 25 mg enfront del grup glipizida en la població per protocol (veure taula 2). Entre un 76% - 80% dels pacients va completar l'estudi. Cal destacar que en el moment de l'autorització, en què es disposava de les dades a 52 setmanes, no es va considerar que la no inferioritat fos demostrada formalment ja que, per una banda, la dosi mitjana de

glipizida va ser baixa (mitjana 5,2 mg/dia) i podria sobreestimar l'efecte d'ALO i per l'altra l'HbA1c basal també era relativament baixa, fet que podria dificultar trobar diferències entre els tractaments⁶. Cal afegir que les diferències en la reducció d'HbA1c entre grups són de qüestionable rellevància clínica (-0,09% i -0,13% a les setmanes 52 i 104 respectivament) (veure taula 2).

Teràpia triple

En el segon estudi amb comparador actiu (322OPI-004)¹⁰, es va avaluar l'eficàcia d'ALO enfront de la titulació de dosi de pioglitazona de 30 mg a 45 mg en pacients en tractament combinat amb pioglitazona (30 mg) i MET (dosi optimitzada a ≥ 1.500 mg/dia o dosi màxima tolerada). El marge de no inferioritat establert va ser de 0,3% per a la variable primària d'eficàcia (reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c en la setmana 26 i 52) i si es complia la no inferioritat es realitzaria un test de superioritat a la setmana 52. Es van incloure pacients que presentaven una HbA1c basal de 8,25% (grup ALO) i de 8,13% (grup PIO45), un IMC mitjà de 31,55 kg/m², una edat mitjana de 55,1 anys (82,1 % < 65 anys) i una durada de la malaltia de 7,16 anys de mitjana.

En l'anàlisi de la població per protocol la combinació d'ALO 25 mg + MET + PIO 30 mg va demostrar tant la no inferioritat com la superioritat enfront de MET + PIO 45 mg a la setmana 52 (veure taula 2). Els autors comenten que els resultats en la població per intenció de tractar van ser similars¹⁰. Cal remarcar que aquest estudi compara una triple teràpia amb una doble teràpia i que es considera una limitació important per establir el paper de la combinació ALO/MET en una triple teràpia.

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) d'ALO/MET en tractament combinat vs. comparador actiu a la setmana 52 i 104.

Estudi	Tractament de base	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre tractaments (%) (IC unilateral)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
Teràpia doble amb metformina						
305 ^{8*}	MET	ALO 25 + MET (537) [¥]	-0,61	MET+ GLIP (509)	-0,52	-0,09 (IC98,75%: ∞ a 0,004)
		ALO 25 + MET (382) [§]	-0,72	MET + GLIP (336)	-0,59	-0,13 (IC98,75%: ∞ a 0,006); p < 0,010
Teràpia triple amb metformina i pioglitazona						
322OPI-004 ^{10*}	MET + PIO 30 mg	ALO 25 mg + MET+ PIO 30 mg (303) [¥]	-0,70	MET + PIO 45 mg (306)	-0,29	-0,42 (IC97,5%: ∞, -0,28)

ALO: alogliptina; **GLIP:** glipizida; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona.

*Anàlisi per protocol; ¥ setmana 52; § setmana 104.

Eficàcia de la combinació davant de placebo

Els estudis davant de placebo van incloure un total de 1.410 pacients, majoritàriament de raça blanca (73%), amb una edat mitjana de 55 anys (22 a 80 anys), dels quals només un 17% eren ≥ 65 anys i un 2% almenys tenien 75 anys. L'IMC mitjà era de 32 - 33 kg/m². L'HbA1c basal es trobava al voltant del 8% en els estudis 008 i 009 i al voltant del 9,3% en l'estudi en

combinació amb insulina (011). La durada de la DM2 va variar entre els estudis, sent els pacients de l'estudi amb insulina els que tenien una durada mitjana més llarga (12,56 anys)⁶.

L'eficàcia d'ALO en combinació amb MET va ser consistent de manera general en els estudis fase III i es va mostrar superior davant de placebo amb diferències en la reducció de l'HbA1c que van ser modestes (entre -0,48 a -0,61). Veure taula 3 a continuació.

Taula 3. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) d'ALO/MET en tractament combinat doble i triple vs. placebo a les 26 setmanes

Estudi	Tractament de base	Alogliptina		Placebo		Diferència entre tractaments (%) (IC95%); p
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
Teràpia doble amb metformina						
008 ⁷	MET	203	-0,59	103	-0,10	-0,48 (-0,67 a -0,30); <0,001
Teràpia triple amb pioglitazona						
009 ⁹	PIO ± MET o SU*	195	-0,80	95	-0,19	-0,61 (-0,80 a -0,41); <0,001
Teràpia doble o triple amb insulina						
011 ¹¹	INS ± MET**	126	-0,71	126	-0,13	-0,59 (-0,80 a -0,37); <0,001

INS: insulina; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona

*El 75 % dels pacients estava en tractament de base amb metformina (56%) o sulfonilurea (21%).

** Entre un 56 i un 59 % dels pacients rebia metformina.

Efectes sobre el pes corporal

L'efecte d'ALO sobre el pes corporal és neutre. En els estudis enfront placebo no es van observar diferències en el pes corporal en els pacients tractats amb ALO o placebo⁶. En l'estudi 305⁸ es van observar reduccions lleugeres del pes (no clínicament rellevants) dels pacients tractats amb ALO/MET 25 mg de -0,91 kg,

davant de l'augment observat en els pacients tractats amb MET+ glipizida (+1,89 kg). En canvi en l'estudi comparat amb pioglitazona, en tots dos grups es va observar un augment lleuger del pes (+1,10 kg i +1,60 kg en el grup ALO 25 i PIO 45 respectivament)^{6,10}.

Dades de seguretat^{5,6}

Les dades de seguretat sobre la combinació ALO/MET procedeixen de l'anàlisi de les dades dels estudis disponibles, així com de les dades de seguretat dels principis actius separatament.

Un total de 4.201 pacients han estat tractats amb la combinació ALO + MET en estudis de fase III. La incidència d'esdeveniments adversos d'ALO/MET va ser similar entre els grups, tant en l'estudi 008 (57% ALO + MET vs. 66,3% MET) com en l'estudi 305 (70,1% ALO + MET; 71,7% MET + glipizida).

El perfil d'efectes adversos observats amb la combinació a dosis fixes és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs en monoteràpia i les condicions esperades de la població amb DM2. MET no va disminuir la seguretat i tolerabilitat d'ALO.

La majoria d'efectes adversos van ser lleus o moderats, el percentatge de pacients que va discontinuar el tractament degut a un efecte advers va ser entre el 0,8% i el 8,4%, i va ser similar entre els diferents grups de tractament.

Les reaccions adverses (RA) notificades amb més freqüència ($\geq 5\%$) en els pacients tractats amb la combinació van ser: nasofaringitis, infecció de tracte respiratori superior, infecció de tracte urinari, diarrea, mal de cap, edema perifèric, grip, hipertensió i artràlgia. Aquells esdeveniments notificats en $\geq 1\%$ de pacients tractats amb ALO/MET (amb o sense pioglitazona o insulina) i amb una freqüència el doble de l'observada per placebo o pel comparador actiu, es van considerar possiblement relacionats amb el tractament:

- Per ALO/MET: pruija, erupció cutània i dolor musculoesquelètic.
- Per ALO/MET amb insulina: nasofaringitis, dolor abdominal, nàusea, pruija i lumbàlgia.
- Per ALO/MET amb pioglitazona: nasofaringitis, insomni, dolor abdominal, dispèpsia, reflux gastroesofàgic, nàusees, rampes musculars, dolor musculoesquelètic, hipersensibilitat, cefalea i erupció cutània.

En el programa clínic d'ALO/MET es van notificar 13 morts, de les quals 6 van succeir en pacients en tractament amb ALO + MET. La majoria de les morts van ser de naturalesa cardiovascular (CV), una d'elles relacionada possiblement amb el tractament amb ALO + MET en l'estudi 305 (edema pulmonar agut). La incidència d'efectes adversos greus va ser baixa entre els diferents grups de tractament (2,5% a 6,8%). Els efectes adversos greus notificats amb més freqüència van ser els CV i les infeccions i infestacions.

Les reaccions adverses considerades d'especial interès en base a les observades durant el desenvolupament clínic d'ALO, a les condicions específiques de la DM2 o bé per considerar-se efectes de classe, van ser:

Risc cardiovascular: Els esdeveniments CV dels 5 assajos pivots d'ALO/MET avaluats de manera retrospectiva no van mostrar un augment en el risc en els pacients tractats amb ALO o ALO + MET.

El risc CV d'ALO s'ha avaluat específicament en l'estudi 402 (EXAMINE)¹². Es tracta d'un estudi amb cegament doble, de no inferioritat d'ALO enfront placebo en pacients amb DM2 i un infart agut de miocardi o angina inestable requerint hospitalització en els 15 a 90 dies previs a la randomització. La variable principal avaluada era una variable composta de mort per causa cardiovascular, infart de miocardi no fatal, o ictus no fatal.

Es van aleatoritzar 5.380 pacients a rebre ALO (2.701) o placebo (2.679) en addició al tractament hipoglucemiant i cardiovascular, amb un seguiment de 40 mesos (mitjana 18 mesos). Es va produir un esdeveniment cardiovascular major en 305 pacients del grup ALO (11,3%) i en 316 pacients assignats a placebo (11,8%) (HR = 0,96; límit superior de l'IC unilateral, 1,16) demostrant la no inferioritat però no la superioritat. Al final del període d'estudi el descens de l'HbA1c va ser de -0,33% i +0,03% per ALO i placebo respectivament. La incidència d'hipoglucèmia, càncer, pancreatitis o angioedema va ser similar en ambdós grups.

L'anàlisi post-hoc de l'estudi EXAMINE¹³ mostra que un 3,9% dels pacients del grup alogliptina van ser hospitalitzats per insuficiència cardíaca (IC) vs. 3,3% dels pacients amb placebo (HR = 1,19; IC95% 0,90 a 1,58; p = 0,22). En la variable composta (mort cardiovascular o hospitalització per insuficiència cardíaca) no es van trobar diferències (HR = 1,0; IC95% 0,82 a 1,21) entre els grups.

Reaccions d'hipersensibilitat: La freqüència de reaccions d'hipersensibilitat va ser baixa en els pacients en tractament amb ALO. No es van notificar reaccions d'hipersensibilitat greus en els principals estudis d'ALO + MET. Atès aquest efecte advers conegut dels IDPP4, l'ALO està contraindicada en pacients amb antecedents d'una reacció greu d'hipersensibilitat (reacció anafilàctica, xoc anafilàctic i angioedema) a qualsevol IDPP4.

Seguretat pancreàtica: La pancreatitis va ser poc freqüent en els estudis del programa clínic global d'ALO, però es va associar un risc major en els grups amb ALO en comparació amb els comparadors. No es va notificar cap cas en els pacients en tractament amb la combinació ALO/MET. Com a mesura general es

recomana informar als pacients del símptomes característics de la pancreatitis (dolor abdominal persistent i intens que pot irradiar a l'esquena). No s'ha notificat cap cas de neoplàsia de pàncrees en els pacients assignats a ALO en estudis controlats (incloent-hi els estudis a llarg termini) i en estudis no controlats la incidència reportada va ser baixa i es va considerar que era consistent amb la incidència esperable en la població amb DM2.

Hipoglucèmia: No es va observar un increment de la hipoglucèmia comparada amb placebo quan ALO es va combinar amb MET. Però sí quan ALO 25 mg es va associar en triple teràpia a MET i pioglitazona (estudis 322 OP-004 i estudi 009) i quan es va associar a insulina (estudi 011). Es recomana precaució en aquestes combinacions i ajustar la dosi dels fàrmacs en combinació si cal.

Seguretat en poblacions especials

No s'ha observat un increment en la incidència d'efectes adversos en pacients amb malaltia renal de lleu a moderada. El nombre de pacients amb insuficiència renal greu és negligible en els estudis pivots. En canvi en l'estudi EXAMINE es van incloure pacients amb diferents graus de malaltia renal i tampoc es van observar diferències entre grups.

En l'experiència postcomercialització d'ALO s'han reportat 5 casos d'hepatotoxicitat, incloent-hi un cas de fallida hepàtica. Un comitè independent va concloure que en 3 de cada 5 casos ALO era probablement la causa de l'hepatotoxicitat. Tot i que aquesta relació causal no ha estat confirmada cal tenir especial precaució i realitzar proves de funció hepàtica a l'inici i durant el tractament amb ALO. La insuficiència hepàtica s'ha associat a acidosi làctica i per aquest motiu ALO/MET està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients o antecedents d'una reacció greu d'hipersensibilitat a qualsevol IDPP4.
- Cetoacidosi diabètica, precoma diabètic.
- Insuficiència renal moderada i greu i malaltia renal terminal (ClCr < 60 ml/min).
- Afeccions agudes que poden alterar la funció renal com: deshidratació, infecció greu, xoc.
- Insuficiència hepàtica.
- Intoxicació alcohòlica aguda, alcoholisme.

Precaucions⁵

- ALO/MET no s'ha d'usar en pacients amb DM1.
- Acidosi làctica. És una reacció metabòlica molt poc freqüent però greu i que pot ocórrer associada particularment a l'ús de MET. L'ús de la combinació ALO/MET en pacients amb insuficiència renal de moderada a greu i insuficiència hepàtica està contraindicat, a causa d'un major risc d'acidosi làctica.
- Administració de medis de contrast iodat. Pot produir insuficiència renal i, per tant, acumulació de MET (acidosi làctica). ALO/MET s'ha d'interrompre abans de realitzar la prova i no s'ha de reprendre fins passades 48 hores.
- L'ús d'IDPP4 s'ha associat a un risc de desenvolupar pancreatitis aguda. S'ha d'informar al pacients dels símptomes característics de la pancreatitis aguda i suspendre el tractament amb ALO/MET si se sospita una pancreatitis.
- En informes postcomercialització amb l'ús d'ALO s'han notificat casos d'insuficiència hepàtica.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

No s'han realitzat estudis d'interaccions amb la combinació ALO/MET, però es disposa de la informació per a cada un dels fàrmacs individuals:

- No s'han identificat interaccions entre ALO i altres fàrmacs o aliments.
- L'administració intravascular d'agents de contrast iodats pot causar insuficiència renal, causant acumulació de MET i risc d'acidosi làctica.
- S'ha d'evitar el consum d'alcohol ja que hi ha un risc augmentat d'acidosi làctica en cas d'intoxicació aguda.
- S'ha d'informar el pacient i realitzar controls més freqüents de la glucèmia quan MET es combina amb fàrmacs amb activitat hiperglucèmica (glucocorticoides, agonistes beta-2 i diürètics) o amb fàrmacs que poden reduir la glucèmia (inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina).

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys): No és necessari un ajust de dosi en funció de l'edat, encara que s'ha de tenir en compte que en pacients d'edat avançada la funció renal pot estar disminuïda.

Pacients pediàtrics: No hi ha informació disponible en aquest grup de pacients, per la qual cosa no es recomana el seu ús en nens i adolescents.

Insuficiència renal: No és necessari un ajust de dosi d'ALO/MET en pacients amb insuficiència renal lleu. No s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència renal moderada o greu o malaltia renal terminal que requereixi diàlisi degut a MET i el seu major risc d'acidosi làctica en aquests pacients. Es recomana una avaluació adequada de la funció renal abans d'iniciar el tractament amb ALO/MET i posteriorment a intervals regulars.

Insuficiència hepàtica: La combinació ALO/MET està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica.

Embaràs: No hi ha informació en dones embarassades i per això ALO/MET no s'ha d'utilitzar en aquestes pacients.

Lactància: Es desconeix si ALO s'excreta en la llet materna. MET s'excreta en la llet en petites quantitats. Cal decidir si és necessari interrompre el tractament o la lactància valorant el benefici de la lactància pel nen i el benefici del tractament per la mare.

Costos

Cost incremental

El cost de l'associació avaluada és lleugerament superior al dels seus components per separat, i a totes les alternatives en combinació doble o triple, excepte a la combinació triple de MET + SU + anàleg del GLP-1.

A la taula 4 i 5 es presenten els costos del tractament amb l'associació ALO/MET a dosis fixes davant dels diferents fàrmacs considerats per a cada una de les indicacions.

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives en doble teràpia. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016.

	ALO/MET	Components separatament		Teràpia doble (Pacients no controlats amb MET)	
		ALO + MET		MET + SU	
Presentació	Vipdomet® 12,5/850 mg (56 comp)	Vipidia® 25 mg (28 comp)	MET 850 mg EFG (50 comp)	MET 850 mg EFG (50 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**
	Vipdomet® 12,5/1000mg (56 comp)		MET 1000 mg EFG (50 comp)	MET 1000 mg EFG (50 comp)	
Preu envàs (PVP)*	48,96	44,76	1,94 2,69	1,94	---
Preu unitari	0,87	1,60	0,04 0,05	0,04 0,05	0,03 - 0,09
Posologia	1 comp/12h	ALO: 24 mg/24h + MET: 850 - 1000 mg /12h		MET: 850 - 1000 mg/12h + SU	
Cost dia	1,75	1,68 a 1,70		0,15 a 0,29	
Cost tractament anual	638,75	613,2 a 620,5		54,75 a 105,38	
Cost incremental anual (cost ALO/MET - cost comparador) ∞	---	+21,90 (+18,25 a +25,55)		+ 478,15 (+553,37 a +584)	

ALO: alogliptina; **ALO/MET:** alogliptina/metformina, combinació a dosis fixes; **comp:** comprimit; **MET:** metformina; **SU:** sulfonilurea.

* PVP IVA, consultat al Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut, Gener 2016.

** SU d'elecció

∞ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives en triple teràpia. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016.

	ALO/MET+ Insulina NPH		ALO/MET + PIO		MET + SU + Ins NPH			MET/PIO + SU		MET/IDPP4 + SU		MET + SU + GLP1		
Presentació	Vipdomet® 12,5/850 mg (56 comp) Vipdomet® 12,5/1000mg (56 comp)	Humulina ^u , Insulatard ^z 100 UI/ml, 3 ml	Vipdomet® 12,5/850 mg (56 comp) Vipdomet® 12,5/1000 mg (56 comp)	PIO EFG 30 mg (56 comp)	MET 850 mg (50 comp) MET 1000 mg (50 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Humulina Insulatard 100 UI/ml, 3 ml	Competact® 15/850 mg (56 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Janumet® 50/1000 mg (56 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	MET 850 mg MET 1000 mg	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Byetta® 5 mcg¥ Byetta® 10 mcg¥
Preu envàs (PVP)*	48,96	45,63 38,03	48,96	60,2	1,94 2,69	--	45,63 38,03	59,88	--	61,19	--	1,94 2,69	--	112,40 133,47
Preu unitari	0,87	0,025	0,87	1,08	0,04 0,05	0,03- 0,09	0,025	1,07	0,03 - 0,09	1,09	0,03 - 0,09	0,04 0,05	0,03 - 0,09	1,87 2,22
Posologia	1 comp/12h + Insulina NPH 40 UI/dia		1 comp/12h + PIO 30 mg/24h		MET: 850 - 1000 mg/12h + SU + Ins NPH: 40 UI/dia			1 comp/12h + SU		1 comp/12h + SU		MET: 850-1000 mg/12h + SU + EXENATIDA: DI: 5 mcg /12h (1r mes); DM: 10 mcg /12h		
Cost dia	2,74		2,82		1,15 a 2			2,21 a 3,04		2,25 a 3,08		4,25 a 5,1		
Cost tractament anual	1000,1		1029,3		419,75 a 730			806,65 a 1109,6		821,26 a 1124,2		1551,25 a 1861,5		
Cost incremental anual (cost ALO/MET - cost comparador) ∞	---				ALO/ MET +INS NPH: + 425,13 (270,1 a 580,35)			ALO/ MET +INS NPH: + 41,97 (-109,5 a + 193,45)		ALO/ MET +INS NPH: + 27,37 (-124,1 a + 178,84)		ALO/ MET +INS NPH: -706,3 (-861,4 a -551,15)		
			---		ALO/MET+ PIO: +454,43 (299,3 a 609,55)			ALO/MET+ PIO: + 71,17 (-80,5 a +222,65)		ALO/MET+ PIO: + 56,57 (-94,9 a 208,04)		ALO/MET+ PIO: -677,1 (-832,2 a -521,95)		

adm: administració; **ALO:** alogliptina; **ALO/MET:** alogliptina/metformina, combinació a dosis fixes; **comp:** comprimit; **GLIME:** glimepirida; **IDPP4:** inhibidor dipeptidil peptidasa 4; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

μ: 6 plomes; z: 5 plomes

* PVP IVA, consultat al Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut, Gener 2016.

¥ 60 dosis;

∞ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 3 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. Les recomanacions realitzades per aquestes agències estan recollides a la taula 6.

Taula 6. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre ALO/MET en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS)¹⁴	França	Tot i que considera que ALO/MET no suposa un avenç terapèutic en la terapèutica de la DM2 en recomana la inclusió en el SNS. Considera que el benefici és substancial en teràpia doble en combinació amb MET en pacients no adequadament controlats o que ja reben els dos fàrmacs en comprimits separats, i moderat en combinació amb MET i insulina. Pioglitazona no està comercialitzada a França i per tant no en consideren la indicació en combinació amb pioglitazona.
Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁵	Escòcia	L'SMC restringeix l'ús d'ALO/MET en teràpia combinada doble (el laboratori no va sol·licitar l'ús en triple teràpia): <ul style="list-style-type: none">• En combinació amb MET, només quan l'addició de sulfonilurea a la monoteràpia amb MET no sigui apropiada.• Quan la combinació a dosis fixes d'ALO/MET suposi una millora en el compliment sense un cost addicional.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)¹⁶	Austràlia	El PBAC recomana la inclusió d'ALO/MET en el SNS australià per al seu ús en pacients mal controlats tot i el tractament amb MET.

ALO: alogliptina; **MET:** metformina; **SNS:** sistema nacional de salut

Conclusions de l'anàlisi comparativa

ALO/MET és una combinació a dosis fixes, que conté entre els seus components ALO, un IDPP4. Els IDPP4 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM2, i haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients on altres alternatives estiguin contraindicades.

Es disposa de l'informe d'avaluació d'alogliptina, realitzat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), en el qual l'esmentat fàrmac ha rebut la qualificació d'"existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

No s'han realitzat estudis d'eficàcia i seguretat amb la combinació a dosis fixes d'ALO/MET. Les evidències disponibles sobre l'associació procedeixen d'estudis realitzats amb els dos medicaments administrats com comprimits separats, que no aporten nova informació sobre l'eficàcia coneguda d'ALO.

En termes d'eficàcia comparada es disposa d'un estudi que compara la combinació ALO + MET davant del tractament doble de referència (MET + glipizida). Els

seus resultats presenten incerteses i limitacions (dosi baixa glipizida i nivells basals d'HbA1c baixos) i les diferències mostrades en la reducció de l'HbA1c (variable subrogada) no són clínicament rellevants. En un altre estudi es compara la triple teràpia amb pioglitazona davant d'una doble teràpia de MET + PIO, on els resultats en la reducció de l'HbA1c van ser també modestos. La combinació no ha estat comparada amb altres teràpies triples.

Encara que no es disposa d'evidències que recolzin una millora del compliment, l'associació presenta el potencial avantatge d'administrar menys formes orals a cada presa.

El cost de l'associació avaluada és lleugerament superior al dels seus components per separat, i a totes les alternatives en combinació doble o triple, excepte a la combinació triple de MET + SU + anàleg del GLP-1.

Tenint en compte la informació anterior, l'associació a dosis fixes d'ALO/MET rep la qualificació corresponent a la categoria C: "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

DICTAMEN

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

D'acord amb les dades disponibles, l'associació d'alogliptina/metformina a dosis fixes només aporta una modesta millora en la reducció de l'HbA1c i no suposa un avenç terapèutic en el tractament de la DM2.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALOGLIPTINA/METFORMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Del Prato et al. Diabetes, Obes and Metab. 2014; 16: 1239-1246. (Número de registre en ClinicalTrials.gov: NCT00856284)</p> <p>Ref .8</p> <p>Finançat per: Takeda Global Research & Development Center, Inc. Deerfield, Illinois.</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, cegament doble, de tres braços, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi pivot.</p> <p>Durada: 104 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar la durabilitat de l'eficàcia de ALO + MET vs. MET + GLIP durant 2 anys.</p> <p><u>Marge de no inferioritat preestablert</u>: límit superior de l'interval de confiança (98,75%) per la diferència en el canvi de % d'HbA1c a les 104 setmanes: 0,3%.</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients de 18 a 80 anys amb DM2</p> <p>HbA1c > 7,0 i ≤ 10%.</p> <p>IMC 23 - 45 kg/m²</p> <p>Amb mal control glucèmic: (i) HbA1c 7,0% - 9,0% amb glucèmia en dejú < 15,3 mmol/l en tractament estable amb metformina (≥ 1500 mg/dia o dosi màxima tolerada), o (ii) HbA1c 7,5% - 10% amb metformina a dosis < 1500 mg sense dosi màxima tolerada documentada i que assolien una HbA1c 7,0 - 9,0% i glucèmia < 15,3 mmol/l després d'estabilització amb metformina (≥ 1500 mg/dia o dosi màxima tolerada) durant 8 setmanes.</p> <p>Criteris d'exclusió: Tractament amb altres antidiabètics en els dos mesos previs PAS ≥ 150 mm Hg i/o PAD ≥ 90 mm Hg Història de càncer Pacients amb classe III-IV de la NYHA d'insuficiència cardíaca. Que rebessin alogliptina en un estudi previ. Història d'angioplàstia coronària, stent coronari, o bypass coronari o infart de miocardi en els últims 3 mesos abans del cribratge.</p>	<p>ALO 12,5 + MET (N=371)</p> <p>ALO 25 mg + MET (N= 382)</p> <p>MET + GLIP (N=336)</p>	<p>EFICÀCIA Variable principal Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 104) respecte del basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 104).</p> <p>Variables secundàries</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 104.</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 104.</p> <p>SEGURETAT</p> <p>% d'esdeveniments adversos</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia</p> <p>Discontinuació degut a EA</p> <p>≥ 1 esdeveniment advers cardiovascular</p> <p>Pancreatitis</p>	<p>Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 104) respecte del basal. ALO 25 + MET: -0,72% MET + GLIP: -0,59%</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 104) ALO + MET vs. MET + GLIP: -0,13 (IC98,75% ∞, -0,006) p = 0,010</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 104. ALO + MET: 48,5 % MET + GLIP: 42,8% p < 0,004</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 104. ALO + MET: 24,1 % MET + GLIP: 19,0% p = 0,019</p> <p>% d'esdeveniments adversos ALO + MET: 79,8 % MET + GLIP: 77,8%</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia. ALO + MET: 1,4 % MET + GLIP: 23,2%</p> <p>Discontinuació degut a EA ALO + MET: 8,4 % MET + GLIP: 9,4%</p> <p>≥ 1 esdeveniment advers cardiovascular ALO + MET: 0,9 % MET + GLIP: 1,3%</p> <p>Pancreatitis ALO + MET: 0,1 % MET + GLIP: 0,3%</p>	<p>Comparador: El comparador (glipizida) és adequat. Les dosis es podien titular de 5 mg a 20 mg, tanmateix la dosi mitjana al final de l'estudi va ser de 5,2 mg.</p> <p>Anàlisi: L'anàlisi primari es va fer en la població per protocol. Seria desitjable disposar dels resultats també en la població per intenció de tractar.</p>	<p>Aleatorització: 1</p> <p>Cegament doble: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Aleatorització apropiada: 1</p> <p>Cegament apropiat: 1</p>

INFORME ALOGLIPTINA/METFORMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Bosi et al. Eiabetes, obes and Metb. 2011; 13: 1088-1096. (Número de registre en ClinicalTrials.gov: NCT00432276)</p> <p>Ref .10</p> <p>Finançat per: Takeda Global Research & Development Center, Inc. Deerfield, Illinois.</p>	<p>Assaig clínic de no inferioritat, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble</p> <p>Estudi pivotal.</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar la eficàcia i seguretat de ALO + PIO + MET vs PIO + MET</p> <p><u>Marge de no inferioritat preestablert</u>: límit superior de l'interval de confiança per la diferència en el canvi de % HbA1c a les 26 i 52 setmanes: 0,3%</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients d' edat ≥18 anys</p> <p>HbA1c >7,0 i ≤10%.</p> <p>En tractament amb dosis estables de MET (≥1500mg/dia) i amb PIO 30 mg durant almenys 2 mesos abans del cribratge. IMC 23-45 kg/m² PAS < 160 mmHg, i PAD < 100 mmHG.</p> <p>Criteris d'exclusió: Diabetis que no sigui DM2. Pacients amb classe I-IV de la NYHA (països UE) i calsse III-IV (resta de països) d'insuficiència cardíaca. Història d'angioplàstia coronària, stent coronari, o bypass coronari o infart de miocardi en els últims 6 mesos abans del cribratge.</p>	<p>ALO 25 mg + PIO 30 mg + MET (N = 404)</p> <p>PIO 45 mg + MET (N = 399)</p>	<p>EFICÀCIA Variable principal Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 52) respecte al valor basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 52).</p> <p>Variables secundàries</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 52.</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 52.</p> <p>SEGURETAT</p> <p>% d'esdeveniments adversos</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia</p> <p>EA relacionats amb el tractament</p>	<p>Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 52) respecte al valor basal.</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: -0,70 PIO 45 + MET: -0,29</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 52).</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg vs. PIO 45 + MET: -0,42 (IC97,5 %: ∞, -0,28); p = 0,0001</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 52.</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 33,2 % PIO 45 + MET: 21,3 % p < 0,001</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 52.</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 8,7 % PIO 45 + MET: 4,3 % p < 0,001</p> <p>% d'esdeveniments adversos</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 71,5 % MET + PIO 45: 68,9 %</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia.</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 4,5 % MET + PIO 45: 1,5 %</p> <p>EA relacionats amb el tractament</p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 21,8 % MET + PIO 45: 18,8 %</p>	<p>Comparador: Aquest estudi definit com a comparador actiu compara en realitat un grup en triple teràpia amb un grup amb doble teràpia.</p> <p>Anàlisi: Seria desitjable disposar dels resultats també en la població per intenció de tractar.</p>	<p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

ALO: alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EA:** efectes adversos; **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PAD:** pressió arterial diastòlica; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona. (#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA					
		ALOGLIPTINA + MET		GLIPIZIDA + MET (Del Prato et al)	PIOGLITAZONA + MET (Bosi et al)
		(Del Prato et al)	(Bosi et al)		
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	79,8%	71,5 %	77,8%	68,9%
	EA greus	11%	5,0%	9,3%	5,0%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	8,4%	3,0%	9,4%	4,0%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No es disposa d'informació		No es disposa d'informació	No es disposa d'informació
	Ancians	No és necessari un ajustament de dosi		No és necessari un ajustament de dosi	No és necessari un ajustament de dosi
	Embaràs	No hi ha dades disponibles		Es recomana no usar durant l'embaràs	No hi ha dades disponibles
	Lactància	Valorar benefici-risc		Es recomana no usar	Es recomana no usar
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR)	IH: combinació contraindicada IR: No s'ha d'utilitzar en pacients amb IR moderada o greu o IR terminal que requereixi diàlisi (aclarament de creatinina < 60 ml/min) degut a MET i el seu major risc d'acidosis làctica en aquests pacients.		IH: contraindicat IR: Ús no recomanat en IR greu. En IR lleu-moderada la dosi inicial de glipizida ha de ser 2,5 mg.	IH: contraindicat IR: No s'ha d'utilitzar en pacients amb IR moderada o greu o IR terminal que requereixi diàlisi (aclarament de creatinina < 60 ml/min) degut a MET i el seu major risc d'acidosis làctica en aquests pacients.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - L'administració intravascular d'agents de contrast iodats pot causar IR (acumulació MET) - Evitar consum alcohol - Poden disminuir l'efecte hipoglucemiant: glucocorticoides, agonistes beta-2 i diürètics. - Poden augmentar l'efecte hipoglucemiant: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina. 		<ul style="list-style-type: none"> - Poden augmentar el seu efecte hipoglucemiant: IECA, alcohol, al·lopurinol, analgèsics (fenilbutazona i salicilats) antimicòtics azòlics, ACO, fluoroquinolones, heparina, IMAO, ranitidina, tetraciclins, sulfamides. - Poden disminuir l'efecte hipoglucemiant: adrenalina, clorpromazina, corticoides, anticonceptius orals, rifampicina, diürètics tiazídics i hormones tiroides. - Antiàcids augmenten la velocitat d'absorció de la glipizida - Beta blocadors poden augmentar la hipoglucèmia i emascarar els signes d'alerta simpàtics característics. - Diürètics de la nansa: augment risc acidosis 	<ul style="list-style-type: none"> - L'administració amb gemfibrozil pot incrementar l'exposició a pioglitazona (ajustar dosi). - Rifampicina disminueix la concentració de pioglitazona (monitorar glucèmia) - L'administració intravascular d'agents de contrast iodats pot causar IR (acumulació MET) - Evitar consum alcohol - Poden disminuir l'efecte hipoglucemiant: glucocorticoides, agonistes beta-2 i diürètics. - Poden augmentar l'efecte hipoglucemiant: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits		No descrits	No descrits
PLA DE RISC		Sí		No	No

Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS); 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/docs/GuiaDiabetis2015.pdf>
3. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines CG87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
4. Management of diabetes: guideline n° 116. Edinburgh (Scotland, United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
5. Ficha Técnica de Vipdomet® (alogliptina/metformina). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad desembre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002654/WC500152141.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Vipdomet® (alogliptin/metformin). EMEA/H/C/002654/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002654/WC500152144.pdf
7. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract. 2009;63(1):46-55.
8. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2014;16(12):1239-46.
9. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2009;25 (10):2361-71.
10. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. Diabetes Obes Metab. 2011;13(12):1088-96.
11. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab. 2009(11):1145-52.
12. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35.
13. Zannad F, Cannon CP, Gushman WC, Bakris GL, Menon V, Perea AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067-76.
14. Vipidia (alogliptin) and Vipdomet (alogliptin/metformin), antidiabetics. Transparency Committee Opinion of 22 October 2014 (CT-13127). Paris (France): Haute Autorité de Santé; 2014.
15. Alogliptin 12.5 mg plus metformin 1.000 mg combination tablet (Vipdomet®). SMC No. (998/14). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines consortium (SMC); September 2014.
16. Public Summary document. Alogliptin with metformin, Tablet, 12,5 mg/500mg, 12,5mg/850mg, 12,5mg/1000 m, Nesina Met®. Canberra (Australia): Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); November 2013.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (**PHF-APC**) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Alogliptina/metformina en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, juny 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

